

digitalizado do original: Caderno de Farmácia, v. 4, n. 1/2, p. 51-62, 1988

ALCALÓIDES INDÓLICOS EM *Peschiera australis* (MUELL. ARG.) MIERS. VAR. *australis*

RATES, S. M. K.; CAUDURO, A. D.; SALAZAR, V.; MORENO, P. R. H. e HENRIQUES, A. T.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Curso de Pós-Graduação em Farmácia

RESUMO: A espécie vegetal *P. australis* (Muell. Arg.) Miers. var. *australis*, *Apocynaceae* foi analisada quanto ao seu conteúdo alcaloídico em suas diversas partes. Foram isolados e caracterizados três alcalóides majoritários: olivacina, nas folhas e cascas das raízes; coronaridina, nas sementes e cascas das raízes e tabersonina, nas sementes.

UNITERMOS: *Peschiera australis* (Muell. Arg.) Miers., *Apocynaceae*, alcalóides indólicos, olivacina, coronaridina, tabersonina

ABSTRACT: *Indole alkaloids from Peschiera australis (MUELL. ARG.) MIERS. VAR. Australis. P. australis* (Muell. Arg.) Miers has been analyzed concerning the alkaloid content in its various parts. Three majors indole alkaloids were isolated and identified: olivacine, from the root bark and leaves; coronaridine, from the seeds and roots bark and tabersonine, from the seeds.

KEYWORDS: *Peschiera australis* (Muell. Arg.) Miers., *Apocynaceae*, indole alkaloids, olivacine, coronaridine, tabersonine

INTRODUÇÃO

Peschiera australis (Muell. Arg.) Miers. é uma apocinácea da América do Sul também relatada na literatura como *Tabernaemontana hybrida* Hand. Mzt. e *Tabernaemontana affinis*, var. *lanceolata* (Muell. Arg.). Apresenta duas variedades: folhas glabras na face inferior, *P. australis*, var. *australis*, folhas hirsutas na face inferior, *P. australis*, var. *hilariana* (ALLORGE, 1985).

P. australis var. *australis* é encontrada na Argentina, Uruguai, Paraguai e Sul do Brasil, (Herbário Barbosa Rodrigues, 1968). É conhecida popularmente como jasmim, leiteira-dois-irmãos, casca de cobra ou "palo de víbora". Seus usos relatados são como antídoto para mordedura de serpentes, como calmante em dor de dentes (ALLORGE, 1985) e para o tratamento de verrugas (RODRIGUES, 1915). Outras espécies do gênero são utilizadas para tratamento de feridas, herpes, tumores e ainda, como hemostática, hipotensora e cardiotônica (VAN BEEK et alii, 1984).

Estudos farmacológicos realizados com espécies do gênero evidenciaram para extratos brutos atividades antitumoral e citotóxica. Ensaio com alcalóides isolados demonstrou que de 32

compostos testados, 16 foram ativos. A parte do vegetal mais comumente utilizada para várias espécies é a casca da raiz (VAN BEEK et alii, 1984)

Estudos químicos relatam para *P. australis* a presença de voacangina e voacamina nos ramos (GORMAN, NEUSS, 1960).

Neste trabalho foi retomado o estudo químico de *P. australis* considerando a sua riqueza em conteúdo alcaloídico e importância deste na busca de compostos biologicamente ativos, especialmente no que concerne às atividades antitumoral e citotóxica.

MATERIAL E MÉTODOS

Material vegetal: A planta foi coletada em abril de 1987 no Município de Osório - RS. A exsiccata do vegetal encontra-se depositada no herbário da UFRGS (ICN 68457).

Extração: Utilizou-se para extração dos alcalóides totais das diversas partes do vegetal o método clássico de Stas-Otto (Figura 1). Trabalhou-se com 110 g de sementes, 65 g de cascas de raízes e 232 g de folhas.

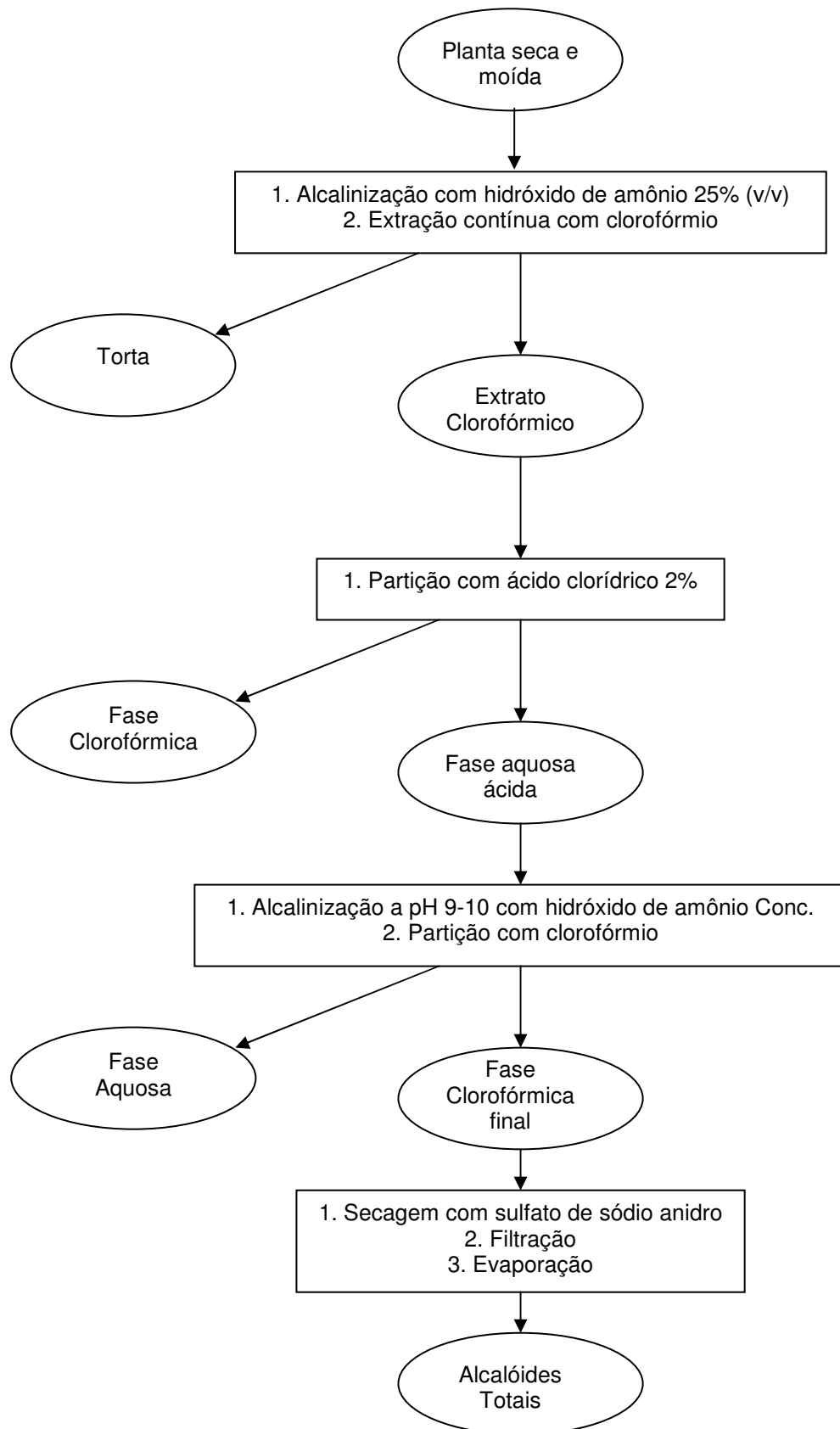


Figura 1: Esquema de extração dos alcalóides totais.

Isolamento dos alcalóides:

Substância A: Isolada como um sólido cristalino amarelo (108 mg) das cascas das raízes e caracterizado nas folhas através de cromatografia em camada preparativa, utilizando-se os seguintes sistemas:

- Cascas das raízes:
 Adsorvente: sílica gel GF₂₅₄
 Eluente: CHCl₃: CH₃OH (90:10 v/v)
 Detecção: UV 254 nm

- Folhas:
 Adsorvente: sílica gel GF₂₅₄
 Eluente: CHCl₃: CH₃OH (95:5 v/v)
 Detecção: UV 254 nm

U.V. λ máx.^{CH₃OH} (log ε): 237 (4,33); 276 (4,70); 284 (4,85); 289 (4,83); 318 (3,66); 322 (3,80); 379 (3,66)nm.

P.F.: 316-318°C (CH₃OH)

Substância B: Isolada das cascas das raízes como um sólido branco (50 mg) utilizando-se o mesmo método descrito para a substância A. O

produto foi também isolado das sementes (600 mg) do vegetal a través de cromatografia em coluna seguida de cromatografia em camada preparativa, conforme Figura 2.

U.V. λ máx.^{CH₃OH} (log ε): 233 (4,54); 283 (3,88); 290 (3,82) nm.

¹H RMN σ (200 MHz, CDCl₃): 7,83 (1H, s); 7,50-7,11 (4H, m); 3,74 (3H, s); 0,93 (3H, t, J=7,5 Hz) ppm.

Substância C: Isolada das sementes como um sólido cristalino branco (600 mg), utilizando-se cromatografia em coluna seguida de cromatografia em camada preparativa, conforme esquema na Figura 2.

U.V. λ máx.^{CH₃OH} (log ε): 224 (3,85); 295 (3,99); 326 (4,17) nm.

¹H RMN σ (200 MHz, CDCl₃): 9,03 (1H, s); 7,30-6,85 (4H, m); 5,75 (2H, m); 3,78 (3H, t, J=7,5 Hz); 0,93 (2H, dq, J=7 Hz); 0,89 (2H, dq, J=7Hz); 0,65 (3H, t, J=7,5 Hz) ppm.

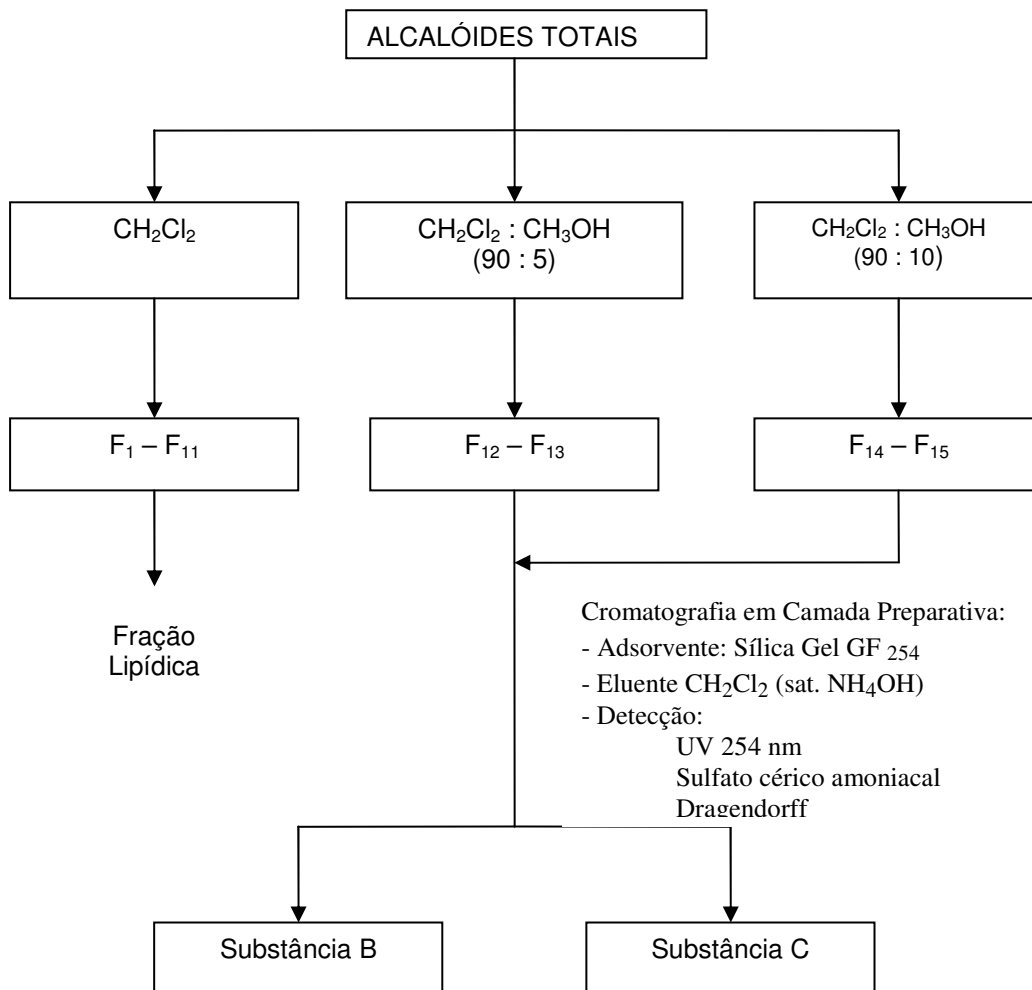


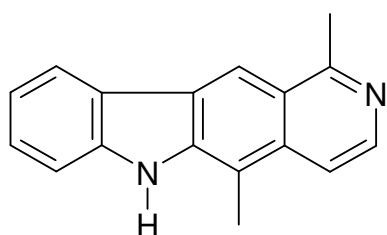
Figura 2: esquema de isolamento das Substâncias B e C a partir dos extratos de alcalóides totais das sementes de *Peschiera australis*.

RESULTADOS

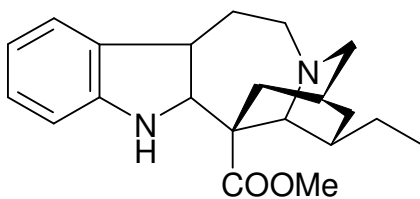
Rendimento das extrações em alcalóides totais:

- Cascas da raiz: 1,6% (1,04 g)
- Folhas: 0,4% (0,832 g)
- Sementes: 1,5% (1,85 g)

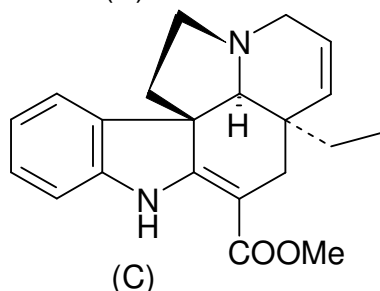
Identificação dos alcalóides isolados: O composto A apresentou espectro no ultravioleta característico de cromóforo piridocarbazol (SANGSTER & STUART, 1964). Suas características físicas e comportamento cromatográfico em cromatografia comparativa com amostra autêntica permitiram identificar a substância A como olivacina (Fig. 3).



(A)



(B)



(C)

Figura 3: Estruturas dos alcalóides identificados : Olivacina (A), Coronaridina (B), Tabersonina.

O composto B apresentou espectro no ultravioleta característico de um cromóforo indólico (SANGSTER & STUART, 1964). O espectro de ressonância magnética nuclear protônica apresentou sinais a σ 3,74 (3H, s) e 0,93 (3H, t, $J=7,5$ Hz) ppm atribuídos aos grupos carboximetila e metila da cadeia lateral, respectivamente. Na região correspondente aos prótons aromáticos a constatação de 4 sinais múltiplos a σ 7,50 (1H); 7,27 (1H); 7,14 (1H); 7,11 (1H) ppm indicam a presença de anel indólico não substituído e ainda, um sinal simples a 67,83 ppm evidencia o próton ligado ao nitrogênio do núcleo indólico (GORMAN

et alii, 1960; FENG et alii, 1982). A análise espectral e comparação cromatográfica com uma amostra autêntica permitiram identificar a substância B como coronaridina (Fig. 3)

O composto C apresentou espectro no ultravioleta característico para cromóforo alfa-metileno-indolina (SANGSTER & STUART, 1964). O espectro de ressonância magnética nuclear protônica apresentou sinais a σ 3,78 (3H, 5) e 0,65 (3H, t, $J=7,5$ Hz) ppm atribuídos aos grupos carboximetila e metila da cadeia lateral, respectivamente. Os sinais verificados a σ 0,89 (dq) e 0,93 (dq) ppm foram atribuídos aos prótons metilênicos C19 (FENG, 1982). A presença de um sinal a σ 5,75 (2H, m) ppm indica a presença de dupla ligação no anel D ($\Delta^{14,15}$) (LOUNASMAA & KAN, 1980). Na região referente aos prótons aromáticos a presença de 4 sinais múltiplos a σ 7,30 (1 H), 7,16 (1 H), 6,92 (1 H) e 6,85 (1 H) ppm foi atribuída ao anel indólico não substituído (LOUNASMAA, 1980). Um sinal simples a 0,93 ppm corresponde ao próton ligado ao nitrogênio do núcleo indólico. A análise dos dados espectrais e reação cromogênica, com sulfato cérico amoniacal, permitiram identificar a substância C como tabersonina (Fig. 3).

DISCUSSÃO

A taxonomia da família *Apocynaceae* é bastante complexa, ocorrendo dificuldades quanto à classificação e nomenclatura, especialmente referente ao gênero *Tabernaemontana* L.. LEEWENBERG (1984) considera o gênero *Tabernaemontana* L. como pertencente a tribo *Tabernaemontanae*, subfamília *Plumerioideae*. ALORGE (1985), no entanto, considera que o gênero *Tabernaemontana* (Plumier) L. pertence a tribo *Tabernaemontanae*, subfamília *Tabernaemontanoideae*, e relata a existência de seis gêneros americanos para esta tribo: *Peschiera*, *Stenosolen*, *Tabernaemontana*, *Anartia*, *Stemmadenia* e *Bonafousia*. MARKGRAF (1938) separou e reajustou as espécies *Tabernaemontana* L. em nove gêneros, preservando o nome das espécies encontradas nas Antilhas, América Central e nordeste da América do Sul, mantendo *Peschiera* A. DC. para as encontradas no Brasil, não considerando presente o gênero *Tabernaemontana* L. em nosso País. Ainda assim, a estreita relação botânica entre os gêneros *Peschiera* A. DC. e *Tabernaemontana* L. decorre em polêmicas e ambos os nomes genéricos têm sido utilizados. Para gêneros relacionados estreitamente do ponto de vista morfológico, diferenças em seu conteúdo em alcalóides podem servir como base para distinções quimiotaxonômicas (WEIBACH, 1983).

Há que se considerar, entretanto, que este estudo não deve limitar-se a alcalóides majoritários, pois o mais útil para distinção

quimiotaxonômica entre gêneros vizinhos é a presença de metabólitos pouco abundantes (ALLORGE, 1985).

A tribo *Tabernaemontanae* apresenta uma importância peculiar pela ocorrência de alcalóides do grupo indolterpênico. É possível distinguir para estes alcalóides quatro vias biossintéticas principais levando às estruturas moleculares dos esqueletos fundamentais corinante, carbazólico (elipticina e olivacina), iboga e aspidosperma (BOITEAU, 1977). A presença de olivacina e alcalóides do tipo iboga, como coronaridina, demarca apocináceas intermediárias na escala evolutiva como *Tabernaemontana* arcaicas e *Tabernaemontana* africanas, mais evoluídas. A olivacina ocorre eletivamente nos gêneros *Stemmadenia*, *Tabernaemontana* sensu stricto, *Stenosolen* e *Peschiera*, todos do filo americano da tribo *Tabernaemontanae*. A presença de olivacina, isolada como composto majoritário em *P. australis* é um novo exemplo da particularidade de certos gêneros sul-americanos, que são os únicos a biosintetizá-la. Também encontramos no filo americano alcalóides do tipo aspidosperma, como tabersonina. A presença deste grupo biossintético é esperada para *Tabernaemontana* mais recentes na escala evolutiva (BOITEAU, 1977). Contudo, a presença destes alcalóides é comum tanto ao gênero *Peschiera* quanto ao gênero *Tabernaemontana*, não podendo servir por si só como base para distinção entre ambos.

O interesse nestes compostos reside nas suas atividades farmacológicas. A coronaridina apresenta atividade estrogênica e esta atividade parecer ser responsável por sua ação antifertilidade em camundongos. Foi também ativa em sistema de cultura de células P388. O alcalóide tabersonina apresenta efeito hipotensor comparável a 1/4 do efeito da reserpina. A olivacina apresenta promissora ação antitumoral, sendo ativa em sistema de cultura de células KB e em leucemia L1210 em camundongos. Inibe o crescimento dos protozoários *Crithidia fasciculata* e *Trypanosoma cruzi* em cultura (VAN BEEK et alii, 1984).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a M. Sobral pela coleta e identificação da espécie vegetal, ao ICSN/Gif-sur-Yvette (França) pelo fornecimento das amostras autênticas e ao CNPq, CAPES e PROPESP/UFRGS pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLORGE, L. **Monographie des Apocynacées - Tabernaemontanoidées Américaines. Morphologie Systématique, Chimio-**

taxonomie. Mémoires du Muséum National D'Histoire Naturelle. Paris, 1985. 216p.

2. BOITEAU, P. Bases methodologiques du Classement des Tabernaemontanoidées (Apocynacées). **Adansonia**. 2^o sér., 17:236-241, 1985.
3. FENG, X.Z.; KAN, C.; POTIER, P.; KAN, S.K.; LOUNASMAA, M. Monomeric indole alkaloids from *Ervatamia hainanensis*. **Planta Médica**, 44:212-214, 1982.
4. GORMAN, M.; NEUSS, N.; CONE, N.J. & DEYRUP, J.A. Alkaloids from apocynaceae III. Alkaloids of *Tabernaemontana* and *Ervatamia*. The structure of coronaridine, a new alkaloid related to Ibogamine. **J. Am. Chem. Soc.**, 82:1142, 1960.
5. HERBARIO BARBOSA RODRIGUES. **Apocináceas** por F. Markgraff: Zurich, Itajaí, 1968. 112p.
6. LEEUWENBERG, A.J.M. The Apocynaceae of Africa. 1. *Tabernaemontana* L.; Introductory Remarks to a Revision of the Species Represented in Africa. **Adansonia**, 2. sér., 16:383-92, 1976.
7. LOUNASMAA, M.; KAN, C.; KAN, S.K.; JACQUEMIN, H.; HUSSON, H.P. Determination de structures par RMN du ¹H a 400 MH: Alcaloides de *Tabernaemontana albiflora*. **Tetraedron Let.**, 21:55-58, 1980.
8. LOUNASMAA, M. & KAN, S.K. A 400 MHz ¹H NMR study of five Aspidosperma-type Alkaloids. **Acta Chem. Scand. B** 34:379-389, 1980.
9. RODRIGUEZ, P.M. Plantas medicinales de Paraguay. **La Mundial**. Montevideo : **C. estrella**. Assuncion. cited from: J.L. HARTWELL, **Lloydia**, 30:407, 1967.
10. SANGSTER, A.W. & STUART, K.L. Ultraviolet spectra of Alkaloids. **Chem. Rev.**, 69-130, 1965.
11. VAN BEEK, T.A.; VERPOORTE, R.; SVENDSEN, A.B.; LEEUWENBERG, A.J.M.; BISSET, N.G. *Tabernaemontana* L. (Apocynaceae): A review of its taxonomy, phytochemistry, ethnobotany and pharmacology. **J. Ethnopharmacol.**, 10:1-156, 1984.
12. WEISBACH, A.J.; RAFFAUF, F.R.; RIBEIRO, O.; MACKO, E.; DOUGLAS, B. Problemes in Chemotaxonomy I. Alkaloids of *Peschiera affinis*. **J. Pharm. Sci.**, 52(4):350-353, 1963..